

USE OF SUPERCRITICAL FLUIDS TO OBTAIN POROUS SPONGES OF BIODEGRADABLE POLYMERS

Publication number: DE69018456T

Publication date: 1995-12-07

Inventor: DE PONTI ROBERTO (IT); TORRICELLI CLARA (IT);
MARTINI ALESSANDRO (IT); LARDINI ERCOLE (IT)

Applicant: PHARMACIA SPA (IT)

Classification:

- International: A61K9/00; A61K9/16; A61K47/34; A61L27/00;
A61L27/18; A61L27/54; A61L27/56; A61L27/58;
B29C44/34; B29C67/20; C08J9/12; C08J9/14;
A61K9/00; A61K9/16; A61K47/34; A61L27/00;
B29C44/34; B29C67/20; C08J9/00; (IPC1-7): C08J9/18;
A61K9/16; C08L67/04

- European: A61K9/16P4; A61L27/18; A61L27/54; A61L27/56;
A61L27/58; B29C44/34J6; B29C67/20C; C08J9/12F;
C08J9/14

Application number: DE19906018456T 19901113

Priority number(s): WO1990EP01895 19901113; GB19890028250
19891214

Also published as:



WO9109079 (A1)

EP0464163 (A1)

EP0464163 (A0)

EP0464163 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for DE69018456T

Abstract of corresponding document: **WO9109079**

A method of preparing a biodegradable porous matrix is disclosed, which comprises contacting a biodegradable polymer with a supercritical fluid in a chamber and subsequently reducing the pressure in the chamber in a sharp step. The matrix thus produced has a high porosity and may be used in a variety of pharmaceutical applications such as for surgical implantation or in controlled-release drug delivery systems.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧ EP 0 464 163 B1

⑩ DE 690 18 456 T 2

⑤ Int. Cl.⁶:
C08J 9/18
A 61 K 9/16
C 08 L 67/04

B6

DE 690 18 456 T 2

⑲	Deutsches Aktenzeichen:	690 18 456.5
⑧⑥	PCT-Aktenzeichen:	PCT/EP90/01895
⑧⑥	Europäisches Aktenzeichen:	90 916 717.3
⑧⑦	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 91/09079
⑧⑥	PCT-Anmeldetag:	13. 11. 90
⑧⑦	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	27. 6. 91
⑧⑦	Erstveröffentlichung durch das EPA:	8. 1. 92
⑧⑦	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	5. 4. 95
④⑦	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	7. 12. 95

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
14.12.89 GB 8928250

⑦③ Patentinhaber:
Pharmacia S.p.A., Milano, Mailand, IT

⑦④ Vertreter:
Hoffmann, Eitle & Partner Patent- und
Rechtsanwälte, 81925 München

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
DE, GB, IT

⑦② Erfinder:
DE PONTI, Roberto, I-20147 Milan, IT; TORRICELLI,
Clara, I-20149 Milan, IT; MARTINI, Alessandro,
I-20145 Milan, IT; LARDINI, Ercole, I-20090 Pieve
Emanuele, IT

⑤④ VERWENDUNG VON ÜBERKRITISCHEN FLUIDEN UM PORÖSE SCHAUMSTOFFE AUS ABBAUBAREN
POLYMEREN HERZUSTELLEN.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 690 18 456 T 2

ANWENDUNG EINER SUPERKRITISCHEN FLÜSSIGKEIT ZUM
ERHALTEN VON PORÖSEN, BIOABBAUBAREN POLYMERSCHWÄMMEN

Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur Herstellung einer porösen
5 bioabbaubaren Matrix offengelegt, das den Kontakt eines
bioabbaubaren Polymers mit einer superkritischen
Flüssigkeit in einer Kammer und das anschliessende
Reduzieren des Kammerdrucks in einem schnellen
Verfahrensschritt umfasst. Die so hergestellte Matrix
10 ist hochporös und kann für verschiedenartige pharma-
zeutische Applikationen wie chirurgische Implantationen
oder kontrollierte Arzneimittelfreigabesysteme gebraucht
werden.

BESCHREIBUNG

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur
Herstellung eines aus bioabbaubaren Polymeren bestehenden
porösen Materials.
Polymermatrizen, die sowohl porös als auch bioabbaubar
sind, sind für verschiedene pharmazeutische Applika-
20 tionen wie, zum Beispiel, die kontrollierte Arznei-
mittelfreigabe und die chirurgische Implantation
nützlich. Ein Ersatzstoff für Knochentransplantate, der
ein poröses bioabbaubares Polymer enthält, wird
beispielsweise im GB-A-2215209 beschrieben, während ein
25 kontrolliertes Arzneimittelfreigabesystem, das bio-

- abbaubare poröse Polymer-Mikrosphären enthält von Sato et al. in Pharm. Research, Vol.5, Nr. 1, S. 21-30, 1988 erörtert wird. Ein subkutan eingepflanzter poröser Polyvinylalkoholschwamm, der zur Behandlung der Ratte
- 5 mit basischem Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) angewendet wurde, wird von McGee et al. in J.Surgical Research 45, 145-153 (1988) beschrieben; diese Behandlung wird bei den Ratten zur Beschleunigung der Wundheilung angewendet.
- 10 Unerwarteterweise wurde nun eine neue zweckmässige Methode zur Anfertigung eines porösen bioabbaubaren Polymers gefunden. Demgemäss liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer porösen bioabbaubaren Polymermatrix, das den Kontakt eines
- 15 bioabbaubaren Polymers mit einer superkritischen Flüssigkeit in einer Kammer und das anschliessende Reduzieren des Kammerdrucks auf einen niedrigeren Wert als derjenige des kritischen Drucks der Flüssigkeit in einem schnellen Verfahrensschritt umfasst.
- 20 Unter dem Begriff superkritische Flüssigkeit versteht sich ein Gas oder eine Flüssigkeit über dem kritischen Punkt. Der kritische Punkt einer Substanz ist der Punkt auf dem Zustandsdiagramm von Temperatur und Druck, an welchem zwischen dem gasförmigen und dem flüssigen
- 25 Zustand keine Trennungslinie mehr besteht. Am kritischen

Punkt sind die physikalischen Eigenschaften des flüssigen und des gasförmigen Zustandes, insbesondere was die Dichte anbelangt, identisch. Die am kritischen Punkt für Temperatur und Druck aufgezeichneten Werte, die für eine bestimmte Flüssigkeit unveränderlich sind, können als kritische Verhältnisse bezeichnet werden. Die kritischen Verhältnisse einiger Flüssigkeiten werden in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1

Kritische Verhältnisse für verschiedene Gase und Flüssigkeiten		kritische Temperatur °C	kritischer Druck kPa (Atm)
15	Kohlendioxyd	31,1	7376 (72,8)
	Äthan	32,3	4884 (48,2)
	Äthylen	9,3	5036 (49,7)
	Propan	96,7	4246 (41,9)
	Propylen	91,9	4620 (45,6)
20	Cyclohexan	280,3	4073 (40,2)
	Isopropanol	235,2	4762 (47,0)
	Benzol	289,0	4894 (48,3)
	Toluol	318,6	4114 (40,6)
	p-Xylol	343,1	3516 (34,7)
25	Chlortrifluormethan	28,9	3921 (38,7)
	Trichlorfluormethan	198,1	4408 (43,5)

Ammoniak	132,5	11280 (111,3)
Wasser	374,2	22050 (217,6)

- Der superkritische Bereich kann im Zustandsdiagramm einer Substanz bestimmt werden, wie in Abbildung 1 (siehe beiliegende Zeichnungen) veranschaulicht wird.
- 5 Eine Flüssigkeit befindet sich in superkritischen Verhältnissen, wenn sie einer Temperatur und einem Druck ausgesetzt ist, die in diesen Bereich fallen.
- Bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung kann jede
- 10 superkritische Flüssigkeit zur Anwendung kommen, beispielsweise all diejenigen, die in obiger Tabelle 1 aufgeführt sind, wobei jedoch Kohlendioxyd bei einem Druck von mindestens 7376 kPa und einer Temperatur von mindestens 31,1°C bevorzugt wird.
- 15 Das bioabbaubare Polymer wird in geeigneter Weise mit der superkritischen Flüssigkeit in der Kammer eines beliebigen superkritischen Standardextrakteurs oder einer beliebigen zweckdienlichen Vorrichtung in Kontakt gebracht, beispielsweise der von Muller Extract Company
- 20 GmbH gelieferte Extrakteur, die von Milton Roy gelieferte Vorrichtung für die Probenvorbereitung oder der in Abbildung 2 dargestellte Apparat. Während dem Arbeitsgang wird das bioabbaubare Polymer in die Extraktionskammer des superkritischen Extrakteurs
- 25 eingefüllt und die superkritische Flüssigkeit wird dann

lange genug aufgetragen, damit die superkritische Flüssigkeit mittels Diffusion in die Polymermasse eindringen und, wenn möglich, die Masse auflösen kann. Die dazu benötigte Zeit hängt jeweils nicht nur von der

5. Flüssigkeit und den besonderen superkritischen Verhältnissen ab, sondern auch von der Menge des Materials, das zu durchdringen oder aufzulösen ist. Je grösser die Polymermasse ist, um so länger dauert der Prozess, vorausgesetzt dass alle anderen das Verfahren

10 kontrollierende Parameter unverändert bleiben. Für eine Polymermasse von 1 bis 50 g ist eine zwischen 3 Minuten und 2 Stunden liegende Zeit typisch. Wird als superkritische Flüssigkeit beispielsweise Kohlendioxyd eingesetzt, so beträgt dessen zweckmässige Applikation

15 bei der genannten Materialmasse 45 Minuten bei 32°C und 7600 kPa (75 Atm), oder 1 Stunde bei 32°C und 15200 kPa (150 Atm).

Sobald das Verfahren beendet ist, wird der Druck im Innern der superkritischen Kammer in einem schnellen

20 Verfahrensschritt reduziert. Das heisst, der Druck in der Kammer wird auf einen Wert gebracht, der niedriger ist als der kritische Druck der Flüssigkeit, wofür ein Zeitraum von 0 bis 3 Minuten typisch ist. Vorzugsweise liegt dieser Zeitraum zwischen 5 und 30 Sekunden. Mit

25 diesem schnellen Verfahrensschritt kann der Druck auf

jeden gegebenen, sich unter dem kritischen Druck der Flüssigkeit befindenden Wert reduziert werden; normalerweise liegt dieser Wert zwischen dem kritischen Druck und dem Umgebungsdruck. Ist dieser gegebene Wert
5 höher oder niedriger als der Umgebungsdruck, so wird der Druck in der Kammer anschliessend auf den Umgebungsdruck gebracht. In einer konkreten Darstellung der Erfindung wird der Druck in der Kammer laut einem schnellen Verfahrensschritt auf den Umgebungsdruck reduziert.
10 Unter Umgebungsdruck versteht sich ein Druck von ungefähr 101,325 kPa (1 Atmosphäre).

Diese schnelle Druckverminderung trägt dazu bei, dass das sich ergebende Produkt die gewünschte Porosität aufweist. Je grösser die Differenz zwischen dem
15 Arbeitsdruck der superkritischen Kammer und dem Umgebungsdruck ist, desto höher ist die Porosität des sich ergebenden Produkts. Die Arbeitstemperatur der superkritischen Kammer kann auch geregelt werden, um die Porosität des Produkts zu modifizieren; je höher die
20 angewendete superkritische Temperatur ist, um so stärker wird die zu erhaltende Porosität sein.

Während dem Erfindungsprozess wird die Arbeitstemperatur in der superkritischen Kammer kontrolliert. Dazu können alle zweckdienlichen Kontrollmittel eingesetzt werden,
25 wie, beispielsweise, das im Muller Extrakteur angewen-

5 dete rezirkulierende Wasserbad oder der bei der von
Milton Roy gelieferten Vorrichtung für die Proben-
vorbereitung (Sample Preparatory Accessory, SPA)
angewendete Luftstrom. Die in einer bestimmten Situation
10 gewählte besondere (superkritische) Arbeitstemperatur
hängt zum Teil von der Löslichkeit des bioabbaubaren
Polymers in der superkritischen Flüssigkeit ab, weil
sich bei einem bestimmten Druck diese Löslichkeit
jeweils der Temperatur nach verändert. Zum Teil hängt
15 sie auch von dem Diffusionskoeffizienten der super-
kritischen Flüssigkeit im Polymer ab, weil sich dieser
Koeffizient bei einem bestimmten Druck der Temperatur
nach verändert. Wie vorstehend angegeben beeinflusst die
besondere Arbeitstemperatur den physikalischen Zustand
20 des entstandenen Polymers.

Zuweilen ist es wünschenswert, bei der niedrigsten
Temperatur zu arbeiten, die sich in bestimmten
superkritischen Druckverhältnissen mit der Löslichkeit
des Polymers in der superkritischen Flüssigkeit und/oder
25 mit dem Eindringen der superkritischen Flüssigkeit in
den Polymer verträgt. Dies kann zum Beispiel der Fall
sein, wenn der Polymer einen nicht hitzebeständigen
Wirkstoff enthält. Bei anderen Zeitverhältnissen gilt
aber diese Überlegung nicht und es muss eine höhere
Arbeitstemperatur gewählt werden.

Als Ausgangsmaterial für das Verfahren der Erfindung kann ein beliebiges bioabbaubares Polymer angewendet werden; geeignete Beispiele schließen Polylactide ein. Der Begriff Polylactid beschreibt generell die Klasse der Polymer, die aus einem oder mehreren der nachstehend aufgeführten Monomeren hergestellt werden können: 3-Propiolacton Tetramethylglycolid, γ -Butyrolacton, 4-Butyrolacton, Pivalolacton und intermolekuläre zyklische Ester der α -Hydroxybuttersäure, α -Hydroxyisobuttersäure, α -Hydroxyvaleriansäure, α -Hydroxyisovaleriansäure, α -Hydroxycapronsäure, α -Hydroxy- α -äthylbuttersäure, α -Hydroxyisocapronsäure, α -Hydroxy-3-methylvaleriansäure, α -Hydroxyheptansäure, α -Hydroxyoctansäure, α -Hydroxydekansäure, α -Hydroxymyristinsäure, α -Hydroxystearinsäure und α -Hydroxylignocerinsäure. Am liebsten wird Milchsäure als alleiniger Monomer oder Milchsäure als Hauptmonomer mit Glykolsäure als Comonomer angewendet. Diese letzteren werden als Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymere bezeichnet.

Besonders geeignet sind Polymere, die nur aus Milchsäure, nur aus Glykolsäure oder aus Milch- und Glykolsäure, worin die Glykolsäure als Comonomer in einem molaren Verhältnis von 100:0 bis 40:60 vorliegt hergestellt werden. Am liebsten wird ein Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymer in einem molaren Verhältnis zwischen

ungefähr 80:20 und 50:50 angewendet.

Das Molekulargewicht der Poly(lactid)-Homopolymer, der Poly(glycolid)-Homopolymer, und der Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymer kann sich in einem Bereich von 1000 zu 200.000 bewegen und wird als Durchschnittswert (MW) angegeben. Das Molekulargewicht eines bestimmten Copolymers ist von seiner monomerischen Struktur unabhängig. Beispielsweise kann ein 50:50 Copolymer ein irgendwo in diesen Bereich fallendes Molekulargewicht aufweisen. Die Polymere können deshalb sowohl in bezug auf ihre monomere Zusammensetzung als auch auf ihr Molekulargewicht verändert werden.

Andere Beispiele geeigneter bioabbaubarer Polymere umfassen: Polyanhydride, wie beispielsweise in US-A-4.757.128, Biomaterials 1983, Vol. 4, Seiten 131-133, in J. Biomedical Materials Research, Vol. 19, Seiten 941-955 (1985), in J. Biomedical Materials Research, Vol. 20, Seiten 51-64 (1986) oder in Biomaterials 1986, Vol. 7, Seiten 364-371 beschrieben; sowie Polyacetale, Polyketale und Poly(orthoester), wie beispielsweise in Polym. Sci. Technol. 1986, Vol. 34, Polymer Med. 2, Seiten 357-365 beschrieben.

Das bioabbaubare polymere Ausgangsmaterial kann in Form von Mikrosphären, Pellets, einer geometrisch beliebig gestalteten Matrix oder in irgendeiner anderen Form

vorliegen. Falls Mikrosphären oder irgendeines der anderen obengenannten Ausgangsmaterialien eingesetzt wird kann diesen, sofern dies gewünscht wird, vorher ein Wirkstoff zugesetzt werden, so dass das Verfahren der
5 Erfindung in einem Schritt ein einen Wirkstoff tragendes poröses, schwammartiges Material liefert. Dazu eignen sich insbesondere Mikrosphären aus Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymeren oder Polylactid-Homopolymeren.

Wenn das bioabbaubare Polymer in der Form von Mikro-
10 sphären vorliegt, so werden diese auf herkömmliche Weise hergestellt. Gemäss einer Standardmethode wird das bioabbaubare Polymer in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise ist Dichlormethan dafür geeignet, dispergiert, und unter Rühren wird dann der Dispersion
15 tropfenweise Silikonöl zugegeben. Die so erhaltenen Mikrosphären werden dann gewaschen und mittels Bearbeitung mit einem nicht polaren Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wie Pentan oder Heptan gehärtet.

Die Mikrosphären können als Wirkstoff irgendeinen in der
20 Chirurgie, Therapie oder Prophylaxe angewendeten Arzneistoff enthalten.

Beispiele umfassen: Peptide und Proteine, insbesondere Immunomodulatoren wie Thymic Humoral Factor; Wachstumsfaktoren wie basische Fibroblastenwachstumsfaktoren,
25 säurehaltige Fibroblastenwachstumsfaktoren, epidermale

- Wachstumsfaktoren, Human Growth Factor, insulinähnliche Wachstumsfaktoren, Thrombozytenwachstumsfaktoren, Nervenwachstumsfaktoren und Transformationswachstumsfaktoren; Krebsmittel wie zum Beispiel BCNU oder 1,3-bis(2-Chloräthyl)-1-nitrosourea, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, 4-Demethoxydaunorubicin 3'-Desamin-3'-(3-cyano-4-morpholinyl)-doxorubicin, 4-Demethoxydaunorubicin-3'-desamin-3'-(2-methoxy-4-morpholinyl)-doxorubicin, Etopoxid und Tenipoxid; Hormone wie LHRH und LHRH-Analogen; und Steroide zur Geburtenkontrolle und/oder mit Antitumorwirkung wie Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat.
- Falls anstelle von Mikrosphären andere Formen bioabbaubarer Polymer, wie zum Beispiel Pellets oder geometrisch beliebig gestaltete Matrizen eingesetzt werden, so kann diesen vorher, sofern dies gewünscht wird, ebenfalls ein Wirkstoff, zum Beispiel einer der obenaufgeführten Wirkstoffe, beigelegt werden.
- Das erfindungsgemäss erhaltene poröse bioabbaubare polymere Material kann als chirurgische Implantation Anwendung finden, zum Beispiel zur Unterstützung der Wiederherstellung des Gewebes nach chirurgischer Entfernung eines Tumors oder nach traumatischen Verletzungen. Die Nützlichkeit einer derartigen

Implantation ist sofortig, denn sie füllt die unästhetischen, durch chirurgische Eingriffe oder Verletzungen verursachten Leerräume aus und bildet eine Stütze für das neuwachsende Gewebe, das die Poren des Materials ausfüllt. Da sich das bioabbaubare Material in vivo zersetzt, wird es dann allmählich durch das neue Gewebe ersetzt. Die für die Zersetzung des bioabbaubaren Materials benötigte Zeit richtet sich nach der Zusammensetzung des Polymers (der Polymer), dem Molekulargewicht des Polymers, den entsprechenden Verhältnissen des Comonomers (wenn es sich um ein Copolymer handelt), und dem physikalischen Zustand. Wenn das poröse Polymer einen geeigneten, der entsprechenden Anwendung nach gewählten Wachstumsfaktor enthält, zum Beispiel einen der oben aufgeführten Wachstumsfaktoren, so wird dadurch der Wiederherstellungsprozess des beschädigten Gewebes intensiviert.

Das poröse bioabbaubare Material ist im besonderen auch zur Behandlung von nicht operierbaren Tumoren nützlich. In diesem Falle wird dem Material zum Beispiel eines der obenangegebenen Krebsmittel zugesetzt und an der Tumorstelle eingepflanzt. Ein Beispiel dafür ist die Behandlung des multiformen zerebralen Glioblastoms.

Die Porosität (P) des erfindungsgemäss hergestellten Materials kann mittels folgender Gleichung prozentual

berechnet werden:

$$P = [1 - (D_1/d_2)] \times 100$$

worin D1 die scheinbare Dichte des Materials und D2 die
echte, mittels der heliumpyknometrischen Standardmethode
5 bestimmte Dichte darstellt. Erfindungsgemäss wird eine
Porosität von bis zu 74 % erzielt.

Abgesehen davon, dass das Verfahren der Erfindung ein
hochporöses Produkt liefert, hat dieses auch den grossen
Vorteil, dass es, da es den Einsatz eines nicht-
10 oxidierenden Mittels bei einer relativ niedrigen
Temperatur (z.B. CO₂ über 31.1°C) erlaubt, relativ
ungefährlich und nicht toxisch ist und die in dem
bioabbaubaren polymeren Ausgangsmaterial enthaltenen
Wirkstoffe nicht zersetzt. Ausserdem kann das Verfahren
15 auf einfache Weise in grossem Masstab verwirklicht
werden und ist deshalb auch wirtschaftlich interessant.
Die nachstehend aufgeführten Beispiele erläutern die
Erfindung.

Referenzbeispiel 1: Herstellung von bioabbaubaren
20 Mikrosphären

2 g Poly(D,L)lactid, mit Molekulargewicht 100.000 und
grundmolarer Viskosität 1 (Boehringer Ingelheim) werden
in 80 ml CH₂Cl₂ gelöst. 0,8 ml Phosphatpuffer (pH 7,4, I
= 0,1) werden in der CH₂Cl₂ Phase mit einem Turborührwerk
25 Ultra-Turrax mit Dispergierungsvorrichtung (Typ G45F)

bei 4000 Umdrehungen/Minute fein dispergiert. Dann werden 60 ml Silikonöl Dow Corning Fluid 200 unter ständigem Rühren tropfenweise beigegeben.

Die entstandenen Mikrosphären werden gewaschen und mit
5 2 l n-Heptan gehärtet, dann 24 Stunden lang bei 35°C unter Vakuum getrocknet und gesiebt. Die so erhaltenen Mikrosphären haben einen mittleren Durchmesser von ungefähr 80 µm.

Der Restgehalt an n-Heptan betrug ungefähr 17 %.

10 Referenzbeispiel 2

Es wurde das im Referenzbeispiel 1 beschriebene Verfahren durchgeführt, wobei aber statt Poly(D,L)lactid ein Poly((D,L)lactid-co-glycolid)-Copolymer mit einem Lactid:Glycolid-Verhältnis von 75:25, einem Molekulargewicht von 18000 und einer grundmolaren Viskosität von
15 0,8 (Boehringer Ingelheim) eingesetzt wurde.

Der Restgehalt an n-Heptan betrug ungefähr 10 %.

Referenzbeispiel 3

Es wurde das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren unter
20 Anwendung von n-Pentan statt n-Heptan wiederholt.

Der Restgehalt an n-Pentan betrug ungefähr 5 %.

Referenzbeispiel 4: Herstellung von bioabbaubaren Mikrosphären, denen ein Wirkstoff zugesetzt wurde

2 g Poly(D,L)lactid mit einem Molekulargewicht von
25 100.000 und einer grundmolaren Viskosität von 1

(Boehringer Ingelheim) wurden in 80 ml CH_2Cl_2 gelöst. 200 µg basischer Fibroblastenwachstumsfaktor wurden in 0,8 ml Phosphatpuffer (pH 7,4, I = 0,1) gelöst und die wässrige Phase im CH_2Cl_2 mittels eines Turborührwerks
5 Ultra-Turrax mit einer Dispergierungsvorrichtung (Typ G45F) bei 4000 Umdrehungen/Minute fein dispergiert. Dann wurden 60 ml Silikonöl Dow Corning Fluid 200 unter ständigem Rühren tropfenweise beigegeben. Die erhaltenen Mikrosphären wurden gewaschen und mit 2 l n-Heptan
10 gehärtet, dann 24 Stunden lang bei 35°C unter Vakuum getrocknet und gesiebt.

Die so erhaltenen Mikrosphären hatten einen mittleren Durchmesser von ungefähr 80 µm.

Der Restgehalt an n-Heptan betrug ungefähr 17 %.

15 BEISPIEL 1: Herstellung des porösen bioabbaubaren
Materials

1,5 g der gemäss dem Verfahren des Referenzbeispiels 1 erhaltenen Mikrosphären wurden in die Extraktionskammer eines superkritischen Extrakteurs (Muller Extract
20 Company GmbH) gefüllt. CO_2 wurde eine Stunde lang bei 15200 kPa (150 bar) und 35°C aufgetragen.

CO_2 wurde einer Flasche (oder einem Zylinder) entnommen und in den Extrakteur gefüllt. Der Druck von 15200 kPa (150 bar) wurde mit Hilfe einer mechanischen Pumpe

erzeugt. Während dem Verfahren wurde die Temperatur mit Hilfe eines rezirkulierenden Wasserbads auf 35°C gehalten. Nach einer Stunde wurde der Druck in 10 Sekunden auf den Umgebungsdruck reduziert und dann die Extraktionskammer geöffnet. Es wurde ein schwammartiges Material erhalten.

Die Porosität des Materials wurde mittels folgender Gleichung bestimmt:

$$P = [1 - (D1/D2)] \times 100$$

worin D1 die scheinbare Dichte und D2 die echte, mittels heliumpyknometrischer Methode gemessene Dichte darstellt, und betrug ungefähr 76 %.

Der Restgehalt an n-Heptan betrug 100 ppm.

BEISPIEL 2

Es wurde das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wiederholt, aber unter Anwendung der nachstehenden kritischen CO₂ Verhältnissen: 7600 kPa (75 bar), 32°C, 45 Minuten.

Das erhaltene Material wies eine Porosität von ungefähr 64 % auf.

BEISPIEL 3

Es wurden die Verfahren der Beispiele 1 und 2 wiederholt, aber unter Anwendung der im Referenzbeispiel 4 hergestellten bioabbaubaren, einen Wirkstoff enthaltenden Mikrosphären. In jedem Falle wurde ein den

Wirkstoff enthaltendes, schwammartiges, bioabbaubares Produkt erhalten, dessen Porosität mit derjenigen vergleichbar ist, die in den Beispielen 1 und 2 für das Produkt ohne Wirkstoff erhalten wurde.

5. Referenzbeispiel 5

Es wurde das Verfahren von Beispiel 1 wiederholt, aber unter Anwendung der nachstehenden subkritischen CO₂ Verhältnissen: 5066 kPa (50 bar), 32°C, 15 Minuten. Das erhaltene Material zeichnete sich durch eine Porosität von ungefähr 54 % aus.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer porösen bioabbaubaren Matrix, das den Kontakt eines bioabbaubaren Polymers mit einer superkritischen Flüssigkeit in einer Kammer und das anschliessende Reduzieren des Kammerdrucks auf einen niedrigeren Wert als derjenige des kritischen Drucks der Flüssigkeit innerhalb einer Zeitspanne von 0 bis 3 Minuten umfasst.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bioabbaubares Polymer ein Polylaktid-Homopolymer oder ein Poly(laktid-co-glykolid)co-polymer verwendet wird.
3. Verfahren gemäss den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das bioabbaubare Polymer in Form von Mikrosphären vorliegt.
4. Verfahren gemäss den obengenannten Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass das bioabbaubare Polymer ein in der Chirurgie, Therapie und Prophylaxe angewendetes Arzneimittel enthält.
5. Verfahren gemäss den obengenannten Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass als superkritische Flüssigkeit Kohlendioxyd bei einer Temperatur von mindestens 31.1°C und einem Druck von mindestens 7376 kPa verwendet wird.

1/2

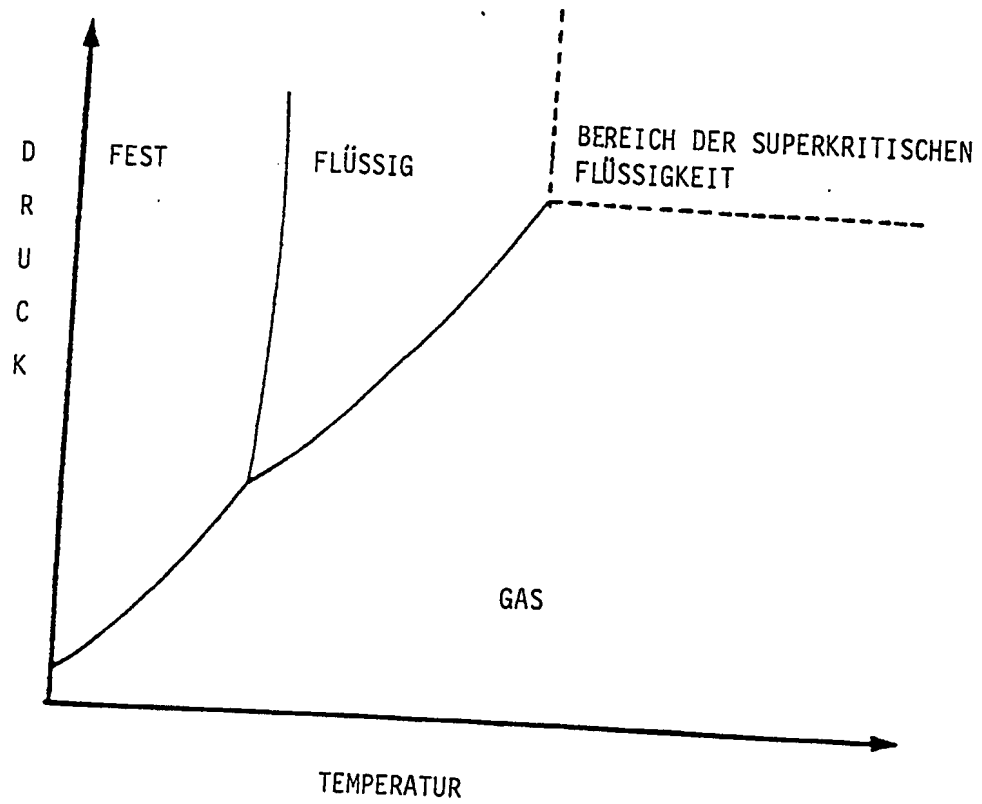


ABBILDUNG 1

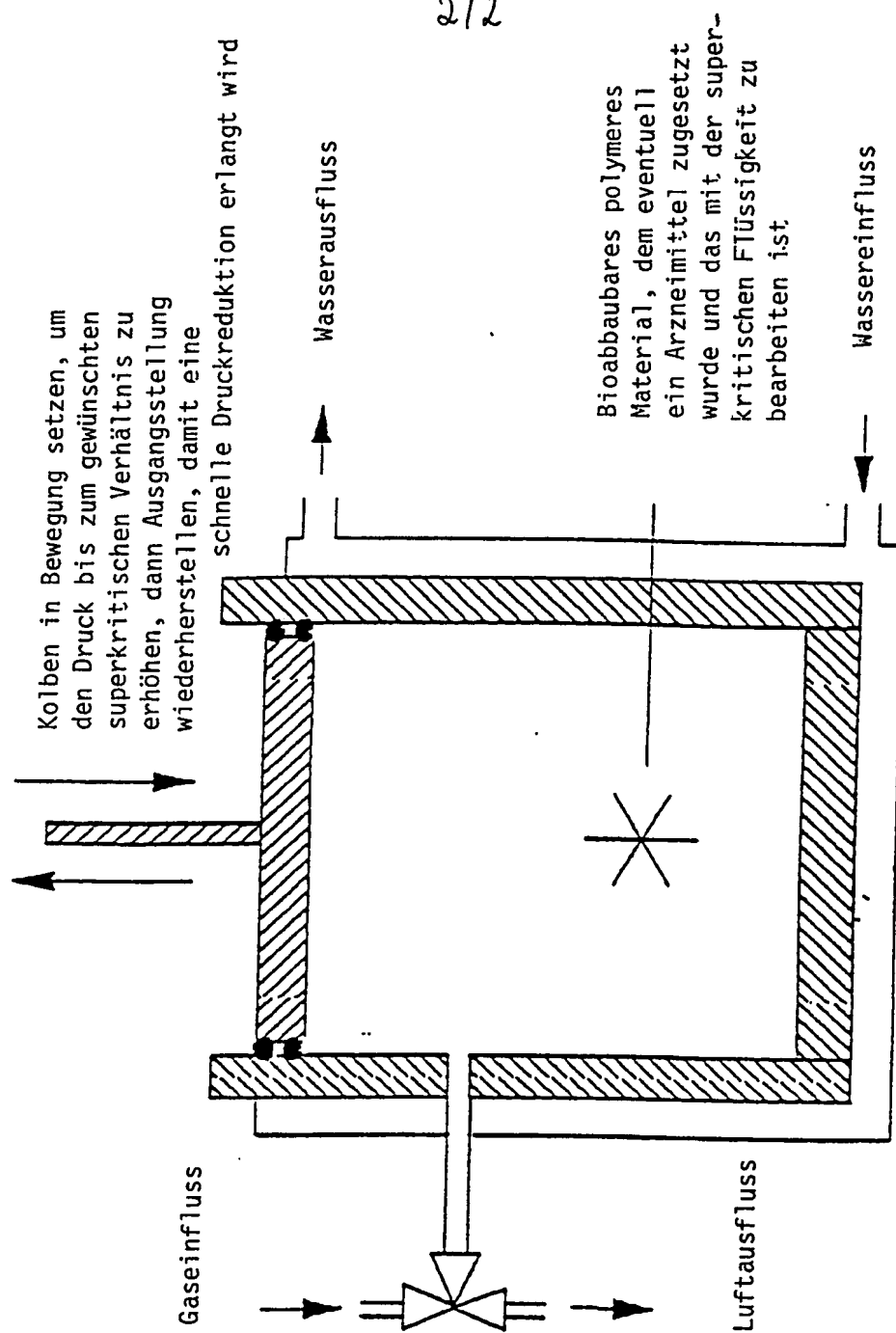


ABBILDUNG 2